

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ifirmacombi 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg irbesartaani (irbesartaanvesinikkloriidina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani (irbesartaanvesinikkloriidina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani (irbesartaanvesinikkloriidina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvaturossad, kaksikkumerad, ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged, kaksikkumerad, kapslikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvaturossad, kaksikkumerad, kapslikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ifirmacombi't võib võtta üks kord päevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele:

- Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg ei ole piisav.
- Ifirmacombi 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord päevas ei soovitata. Vajadusel võib Ifirmacombi't manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata Ifirmacombi't raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Ifirmacombi ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Ifirmacombi annust kohandada. (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole Ifirmacombi annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

Ifirmacombi't ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitele sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6)
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min)
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- Ifirmacombi samaaegne kasutamine koos aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

Ifirmacombi't on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist,

soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Ifirmacombi'ga.

Neeruarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi Ifirmacombi kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleb niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

Ifirmacombi manustamisel neerukahjustusega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihaappe sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused Ifirmacombi kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. Ifirmacombi't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3). Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerukahjustusega patsientidel kreatiniini kliirensiga $\geq$ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga $\geq$ 30 ml/min kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksafunktsiooni või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleks tiasiide kasutada ettevaatlikult, kuna väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. Ifirmacombi kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Ifirmacombi kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; vajalik võib olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub Ifirmacombi's, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolütide tasakaalu häired

Nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krampid, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiid-diureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu Ifirmacombi's sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral.

Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine.

Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos Ifirmacombi'ga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kerget tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltsseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneesemia.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega, sh irbesartaaniga, ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb irbesartaan/hüdroklorotiasiid kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Liitium

Liitiumi ja Ifirmacombi kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid

Ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniinangiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite lokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub

vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest. Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral hüdroklorotiasiidiga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente juhendama võtma võimalikke ennetusmeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus:

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb Ifirmacombi kasutamine ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Ifirmacombi antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beetablokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses

võib põhjustada hüpovoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüpovoleemiat (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib Ifirmacombi kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suureneda. Seetõttu on liitiumi ja Ifirmacombi kombineerimine mittesoovitav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid

Hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi isaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired

Seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav Ifirmacombi koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalise glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda.

Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVA-de kooskasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid:

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel olulistest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta

Hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuronidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9

indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiid-diureetikumidega:

Alkohol: ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda;

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin): võib osutuda vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4);

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud: anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. Ifirmacombi't tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid;

Kortikosteroidid, AKTH: võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia;

Digitaalse glükosiidid: tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneesemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4);

Mittesteroidset põletikuvastased ravimid: mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiiddiureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet;

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin): vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist;

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin): hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaste relaksantide toimet;

Podagravastased ravimid: hüdroklorotiasiidi kusiha seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinpüraasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile;

Kaltsiumisoolad: tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästavaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine;

Karbamasepiin: karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed: tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet.

Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiidtüüpi diureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust.

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu.

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

Kuna Ifirmacombi sisaldab hüdroklorotiasiidi, ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid Ifirmacombi kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Ifirmacombi't siis kasutada ning eelistada tuleb ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. Ifirmacombi kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Ifirmacombi't kasutatakse imetamise ajal, peab selle annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste ei mõjuta Ifirmacombi tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pearinglus (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN) (2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed

<i>Uuringud</i>	Sage: urea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus Aeg-ajalt: seerumi kaaliumi- ja naatriumisalduse langus
<i>Südame häired</i>	Aeg-ajalt minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage: pearinglus Aeg-ajalt: ortostaatiline pearinglus Teadmata: peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Teadmata: tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Teadmata: köha
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage: iiveldus/oksendamine Aeg-ajalt: kõhulahtisus Teadmata: düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage: urineerimishäired Teadmata: neerufunktsiooni kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt: jäsemete turse Teadmata: artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata: hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt: naha punetus

<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Aeg-ajalt: Teadmata:	ikterus hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta: lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponendi kohta, mis võivad olla ka Ifirmacombi potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud Ifirmacombi komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **irbesartaani** kasutamisel

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata:	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata:	hüpoglükeemia
<i>Seedetrakti häired</i>	Harv	soole angioödeem

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

<i>Uuringud</i>	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) ¹
<i>Südame häired</i>	Teadmata:	südame arütmiaid
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Teadmata:	vertiigo, paresteesia, kerge pearinglus, rahutus
<i>Silma kahjustused</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Väga harv: Teadmata:	äge respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4) respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired</i>	Teadmata:	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Teadmata:	interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Teadmata:	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, erütematoosse luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi

<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Teadmata: nõrkus, lihasspasmid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Teadmata: posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Teadmata: palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata: ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata: depressioon, unehäired

¹Mitte-melanoomne nahavähk: Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ifirmacombi üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib-olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäoliseimad üleannuse avaldumisvormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolüütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid, ATC-kood: C09DA04.

Toimemehhanism

Ifirmacombi on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne

antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolüütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeeri AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord päevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mmHg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord päevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitoringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord päevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitoringul oli Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg ja Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord päevas ei tekkinud toime maksimumil ülemäära vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluuringutes üle aasta. Tagasilööghüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid Ifirmacombi'ga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus Ifirmacombi'le ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoterapiale hüpertensiooniga mustanahalistel

patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg päevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esmases ravis hinnati Ifirmacombi efektiivsust ja ohutust mitmekeskuselises randomiseeritud topeltblinditud aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 randomiseeriti kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli $\geq$ 65-aastased ning vaid 2% olid $\geq$ 75-aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini (SeDBP $<$ 90 mmHg) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, SeDBP $<$ 90 mmHg enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Süngoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pearinglus 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheledatai hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud riskisuhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud riskisuhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\,000$ mg) riskisuhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\,000$ mg) riskisuhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. Ifirmacombi suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60...80% irbesartaani ja 50...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta Ifirmacombi biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Jaotumine

Irbesartaan seondub plasmavalkudega ligikaudu 96% ulatuses; vererakkudega seondumine on ebaoluline.

Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega ligikaudu 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 päeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas ($< 20\%$). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja Cmax olid pisut suuremad eakatel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoen süümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoosel ¹⁴C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatu. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg plasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud kestnud uuringutes saadud tulemused näitasid, et kombinatsiooni manustamine ei suurendanud üksikkomponentide teatud toksilisust ega kutsunud esile uusi toksilisusi. Lisaks ei täheldatud toksikoloogiliselt sünergistlikke toimeid.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni mõju fertiilsusele ei ole loomkatsetes hinnatud. Rottidel, kellele manustati irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni annustes, mis põhjustasid emasloomale toksilisust, ei täheldatud teratogeenset toimet.

Irbesartaan

Mittekliinilistes ohutusuuringutes põhjustasid irbesartaani suured annused punavereliblede näitajate vähenemise. Väga suurte annuste korral tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nagu interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, urea ja kreatiniini sisalduse suurenemine plasmas), mida arvatakse tekkivat sekundaarsena irbesartaani hüpotensiivsele toimele, mis viis neeruperfusiooni vähenemisele. Lisaks kutsus irbesartaan esile jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasia/hüpertroofia. Selle leiu põhjustajaks peeti irbesartaani farmakoloogilist toimet ja selle kliiniline tähendus oli vähene.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isaste ja emaste rottidega läbi viidud uuringutes fertiilsus ega sigimisjõudlus ei muutunud. Irbesartaaniga läbi viidud loomkatsetes täheldati roti loodetel mõõduvaid toksilisi toimeid (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdroureeter või subkutaanne ödeem), mis taandusid pärast sündi. Küülikutel täheldati aborti või varajast resorptsiooni annuste korral, mis põhjustasid olulist emaslooma toksilisust, sealhulgas suremust. Rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet ei täheldatud. Loomkatsetes näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Hüdroklorotiasiid

Mõnes katsemudelil täheldati ebaselgeid tõendeid genotoksilise või kantserogeense toime kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mannitool
Hüdroksüpropüülselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos, väheasendatud
Naatriumtärklisglükolaat
Talk
Makrogool 6000
Riitsinusõli, hüdrogeenitud

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg ja 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Alumiinium/PVC//Alumiinium): 14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Ifirmacombi 150 mg/12,5 õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/11/673/001-008

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/11/673/009-016

Ifirmacombi 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/11/673/017-024

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04 märts 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19 november 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<https://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE-JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE-JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLINE KARTONGKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg irbesartaani (irbesartaanvesinikkloriidina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/11/673/001 (14 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/002 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/003 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/004 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/005 (56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/006 (84 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/007 (90 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/008 (98 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLINE KARTONGKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani (irbesartaanvesinikkloriidina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/11/673/009 (14 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/010 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/011 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/012 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/013 (56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/014 (84 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/015 (90 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/016 (98 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLINE KARTONGKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ifirmacombi 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani (irbesartaanvesinikkloriidina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/11/673/017 (14 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/018 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/019 (30 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/020 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/021 (56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/022 (84 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/023 (90 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/673/024 (98 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ifirmacombi 300 mg/25 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ifirmacombi 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ifirmacombi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ifirmacombi võtmist
3. Kuidas Ifirmacombi't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ifirmacombi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ifirmacombi ja milleks seda kasutatakse

Ifirmacombi on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasidi, kombinatsioon. Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumise nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku. Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku. Kaks Ifirmacombi koostisse kuuluvat aktiivset toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna efektiivsemalt kui eraldi võetuna.

Ifirmacombi't kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. Mida on vaja teada enne Ifirmacombi võtmist

Ifirmacombi't ei tohi võtta

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Ifirmacombi kasutamist - vt raseduse lõik),
- kui teil on **raske maksa- või neerukahjustus**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**,
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ifirmacombi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui midagi alljärgnevast kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,
- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teie **vere suhkrusisaldus on madal** (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööratustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtoõbe,
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb),
- kui teil on olnud nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus. Hüdroklorotiasiidravi, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud naha- ja huulevähi tüüpide riski (mitte-melanoomne nahavähk). Kaitske Ifirmacombi võtmise ajal nahka päikese ja UV-kiirgusega kokkupuute eest,
- kui teil on varasemalt pärast hüdroklorotiasiidide võtmist esinenud hingamis- või kopsuprobleeme (sealhulgas põletikku või kopsuvedelikku). Kui teil pärast Ifirmacombi võtmist tekib raske õhupuudus või hingamisraskused, pöörduge kohe arsti poole,
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtoõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast Ifirmacombi võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage Ifirmacombi võtmist ise.

Vt ka teavet lõigus „Ifirmacombi’t ei tohi võtta”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Ifirmacombi’t kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele (vt raseduse lõik).

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihasvalu või krampid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südame löögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidide (seda sisaldab Ifirmacombi) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikese põletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid), mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile** või **teile peab manustama anesteetikume**,
- kui täheldate Ifirmacombi kasutamise ajal **muutusi nägemises või valu ühes või mõlemas silmas**. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või glaukoomi tekkimise tunnuseks, mille korral suureneb silma(de) siserõhk ja need võivad tekkida mõne tunni kuni mõne nädala vältel pärast Ifirmacombi võtmist. Ravita jätmisel võib selle tagajärjeks olla püsiv nägemiskahjustus. Kui teil on varem esinenud allergiat penitsilliinide või sulfoonamiidide suhtes, võib teil olla suurenenud risk selle tekkeks. Te peate lõpetama Ifirmacombi kasutamise ja pöörduma arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Lapsed ja noorukid

Ifirmacombi ei ole näidustatud lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja Ifirmacombi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Uriinitekete kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub Ifirmacombi koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohi kasutada koos Ifirmacombi'ga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

- kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Ifirmacombi't ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate, näiteks repagliniidi, või insuliine),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide ja vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiini või kolestipooli, mis vähendavad vere kolesteroolisisaldust.

Ifirmacombi koos toidu, joogi ja alkoholiga

Ifirmacombi't võib võtta koos toiduga või ilma.

Ifirmacombi koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samaaegselt selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Arst soovib üldjuhul lõpetada Ifirmacombi võtmise enne kui rasedute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Ifirmacombi asemel mõne teise ravimi, sest Ifirmacombi't ei soovitata kasutada raseduse ajal ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, kuna võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnaga või kavatsete alustada rinnaga toitmist. Ifirmacombi't ei soovitata imetavatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ifirmacombi ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pearinglus ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

Ifirmacombi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Ifirmacombi't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annused Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Ifirmacombi kasutamisele üle minna.

Kui see annus ei alanda teie vererõhku piisavalt, siis võib teie arst teile välja kirjutada Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg.

Annused Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Ifirmacombi kasutamisele üle minna.

Kui see annus ei alanda teie vererõhku piisavalt, siis võib teie arst teile välja kirjutada Ifirmacombi 300 mg/25 mg.

Annused Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Ifirmacombi 300 mg/25 mg soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. Seda annust ei tohi suurendada. Ifirmacombi 300 mg/25 mg kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt Ifirmacombi kasutamisele üle minna.

Kui see annus ei alanda teie vererõhku piisavalt, siis kirjutab teie arst teile välja lisaravi.

Manustamisviis

Ifirmacombi on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). Ifirmacombi't võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma päevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta Ifirmacombi't niikaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate Ifirmacombi't rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Ifirmacombi't ei tohi anda alla 18-aastastele lastele. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate Ifirmacombi't võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Siiski võib esineda ka tõsisemaid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage Ifirmacombi kasutamine ja võtke kohe ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st.

aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

väga harv: võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st.

Kliinilistes uuringutes Ifirmacombi'ga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pearinglus (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerufunktsiooni laboratoorsete näitajate (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunktsioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi turustamise järgselt

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast Ifirmacombi turuletulekust. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on:

- peavalu,
- kumin kõrvus,
- köha,
- maitsetundlikkuse häired,
- seedehäired,
- liiges- ja lihasvalud,
- maksa- ja neerutalitluse häired,
- kaaliumisisalduse suurenemine veres ja
- allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse,
- aeg-ajalt on teatatud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülaktiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemisest (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööratustunne ja kahvatus) ja trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja vere suhkruisalduse vähenemisest.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st): soole angioödeem: pärast sarnaste ravimite kasutamist on teatatud sooletursest, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk); isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; suurenenud silmarõhust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemise (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletudnurga glaukoomi võimalikud sümptomid); valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasnevad võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid; lihaskrambid ja lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljenäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkru uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusiha sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Väga harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

Äge respiratoorne distress (sümptomid on raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedamini hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil esineb ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ifirmacombi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ära ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ifirmacombi sisaldab

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid.
Üks Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg irbesartaani (irbesartaanvesinikkloriidina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Üks Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani (irbesartaanvesinikkloriidina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Üks Ifirmacombi 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani (irbesartaanvesinikkloriidina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisained on:
Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg:
mannitool, hüdroksüpropüültselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, naatriumtärklisglükolaat, talk, makrogool 6000, hüdrogeenitud riitsinusõli tableti sisus ja

polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172) õhukeses polümeerikattes. Vt lõik 2 „Ifirmacombi sisaldab naatriumi“.

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg:

mannitool, hüdroksüpropüülselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos, naatriumtärklisglükolaat, talk, makrogool 6000, hüdrogeenitud riitsinusõli tableti sisus ja polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk õhukeses polümeerikattes. Vt lõik 2 „Ifirmacombi sisaldab naatriumi“.

Ifirmacombi 300 mg/25 mg:

mannitool, hüdroksüpropüülselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos, naatriumtärklisglükolaat, talk, makrogool 6000, hüdrogeenitud riitsinusõli tableti sisus ja polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172) õhukeses polümeerikattes. Vt lõik 2 „Ifirmacombi sisaldab naatriumi“.

Kuidas Ifirmacombi välja näeb ja pakendi sisu

Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg

Kahvatuurosad, kaksikkumerad, ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid).

Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg

Valged, kaksikkumerad, kapslikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid).

Ifirmacombi 300 mg/25 mg

Kahvatuurosad, kaksikkumerad, kapslikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid).

14, 28, 30, 56, 56 x 1, 84, 90 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendis ja karbis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

Tootja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland

KRKA Belgium, SA
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.